

# BPCO éosinophilique

## Eosinophilic inflammation in COPD

C. Barnig\*

On considère classiquement que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une inflammation bronchique dans laquelle le neutrophile joue un rôle central et que l'asthme serait, en revanche, plus particulièrement associé à une inflammation éosinophilique des voies aériennes. Des données récentes ont néanmoins montré que les éosinophiles pouvaient également être retrouvés en quantité significative dans les voies aériennes de sujets atteints de BPCO, et il est possible que cette infiltration soit le marqueur d'une population particulière de patients ayant une BPCO.

### Rappel sur l'éosinophile

L'éosinophile est un leucocyte faisant partie de la famille des granulocytes comprenant également les neutrophiles et les basophiles. Cette cellule a été identifiée en 1879 par Paul Ehrlich, qui avait

décrit ses capacités physiques à incorporer l'éosine, un colorant acide. Cette propriété tinctoriale est due à de larges granules cytoplasmiques, fortement basiques, conférant à cette cellule sa coloration rouge orangé caractéristique (figure).

L'éosinophile est une cellule de l'immunité innée, elle naît dans la moelle osseuse et est libérée dans la circulation sanguine à l'état mature capable de répondre immédiatement à différents stimuli (1). L'éosinophile est une cellule principalement tissulaire avec un passage transitoire au niveau sanguin. Chez un individu sain, les éosinophiles sanguins sont rares représentant moins de 500 cellules/mm<sup>3</sup> de sang (0,5 à 5 % des leucocytes totaux) et leur demi-vie est brève dans la circulation sanguine, ne dépassant pas 24 heures. Le recrutement tissulaire des éosinophiles est un processus dynamique et complexe qui implique l'attraction de la cellule par un processus chimiotactique notamment par l'interleukine 5 (IL-5).

Dans des conditions normales, les éosinophiles sont principalement localisés dans le tractus gastro-intestinal et l'utérus, et en moindre quantité dans le thymus, les tissus lymphoïdes secondaires et le tissu adipeux. Il est intéressant d'observer qu'on ne retrouve pas d'éosinophiles dans le poumon du sujet sain.

Le rôle de l'éosinophile n'est pas réellement élucidé, mais on lui attribue classiquement un rôle de cellule effectrice destructrice impliquée dans la défense de l'hôte, contre les parasites mais aussi contre les bactéries et les virus, par la libération de ses granules basiques qui sont fortement cytotoxiques. Par ailleurs, on sait que l'éosinophile possède des fonctions immunorégulatrices dont le rôle précis reste encore incomplètement élucidé (2).

L'accumulation d'éosinophiles au niveau du sang et des tissus est aussi associée à plusieurs conditions immunopathologiques inflammatoires non infectieuses (auto-immunes, néoplasiques, etc.). L'éosinophilie est d'autre part une cellule clé dans l'inflammation asthmatique et est devenue ces dernières années une cible thérapeutique importante dans cette pathologie.

\* Service de physiologie et d'explorations fonctionnelles, pôle de pathologie thoracique, hôpitaux universitaires de Strasbourg.

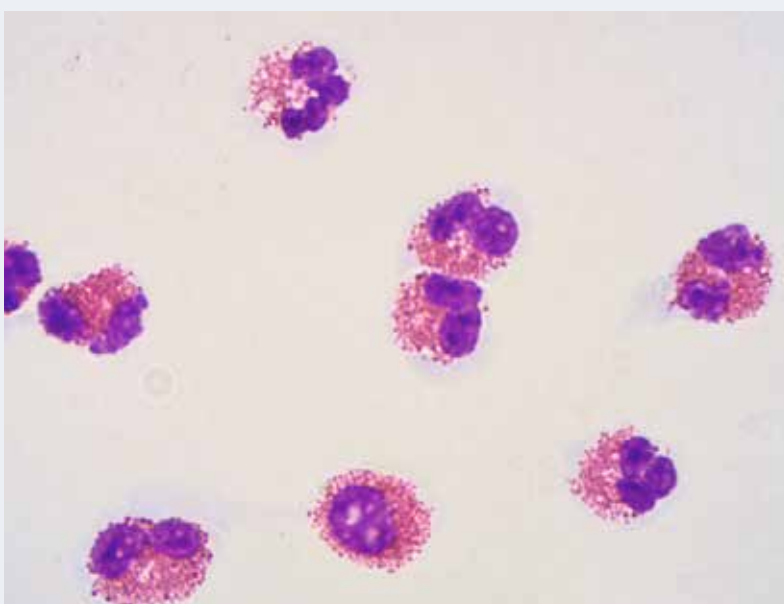


Figure. Éosinophile. Cytopréparation x 100, coloration au May-Grünwald-Giemsa (MGG).

# Points forts<sup>+</sup>

- » Chez 10 à 30 % de sujets atteints de BPCO en état stable, il existe une inflammation bronchique significative à éosinophiles (BPCO éosinophilique).
- » L'origine et la fonction de ces éosinophiles bronchiques dans la BPCO restent à l'heure actuelle inconnues, mais semblent indépendantes d'une composante asthmatique surajoutée.
- » La présence d'éosinophiles dans la BPCO semble identifier une population particulièrement à risque d'exacerbation, et qui pourrait bénéficier davantage d'un traitement par corticoïdes, notamment inhalés au long cours.

## Mots-clés

BPCO  
Éosinophiles  
Expectoration induite  
Exacerbation  
Corticostéroïdes

## Inflammation à éosinophiles dans la BPCO stable

Le développement d'explorations non invasives telles que les expectorations induites a permis ces dernières années une analyse plus détaillée des phénotypes cellulaires des voies respiratoires dans les affections bronchiques dont la BPCO. Le taux normal d'éosinophiles dans les expectorations bronchiques de sujets sains est inférieur à 1 % (3). La présence de plus de 2-3 % d'éosinophiles dans les voies respiratoires est considérée comme augmentée.

Le taux moyen des éosinophiles dans les expectorations induites d'une population générale de sujets atteints de BPCO est plus élevé que chez les sujets sains, mais reste globalement faible (4, 5). Cependant, chez 10 à 30 % de sujets ayant une BPCO en état stable, il existe une inflammation bronchique significative à éosinophiles au-delà de 2 à 3 % (BPCO éosinophilique), même si le neutrophile reste la cellule prédominante (6-9) [tableau]. En comparaison, la prévalence d'une éosinophilie significative dans les expectorations induites de sujets asthmatiques est de 50 à 80 % (10).

L'origine et la fonction de ces éosinophiles bronchiques dans la BPCO stable restent inconnues. Certains évoquent l'hypothèse selon laquelle la BPCO éosinophilique pourrait s'intégrer dans le cadre d'ACOS (*Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease [COPD] Overlap Syndrome*), mais les données semblent indiquer que l'inflammation à éosinophiles dans la BPCO pourrait être autonome et indépendante d'une composante asthmatique surajoutée. En effet, les patients à BPCO éosinophilique ne présentent pas d'autres caractéristiques de l'asthme comme un haut niveau d'hyperréactivité

bronchique, un taux d'immunoglobulines E (IgE) totales élevé, la présence d'un syndrome obstructif réversible ou encore la présence d'une atopie (11). Le rôle d'une potentielle activation d'une réponse adaptative de type Th2 comme rencontrée dans la maladie asthmatique n'est à ce jour pas clairement démontré, mais une activation de cellules lymphoïdes innées de type 2, sécrétrices de cytokines impliquées dans l'inflammation Th2 (IL-5 et IL-13), est évoquée (12). Par ailleurs, certains auteurs ont suggéré que l'infiltration des éosinophiles est secondaire à un défaut de leur élimination dans la BPCO par les macrophages pulmonaires (13). Enfin, en utilisant les nouvelles techniques de séquençage à haut débit permettant de caractériser le microbiome respiratoire, il a été observé que la présence d'éosinophiles chez les patients atteints de BPCO était positivement corrélée à un enrichissement de la flore microbienne respiratoire en *Actinobacteria* (14).

## Inflammation à éosinophiles et exacerbations de BPCO

Lors des exacerbations de BPCO, une accumulation d'éosinophiles dans les voies respiratoires peut être observée chez 25 à 30 % des sujets, même ceux n'ayant pas d'éosinophiles bronchiques à l'état stable (15-18). Il a été montré que l'inflammation à éosinophiles au niveau bronchique est particulièrement présente lorsque les exacerbations sont d'origine virale (15-19). Lors de ces exacerbations de BPCO à éosinophiles, des modifications du microbiome respiratoire peuvent de nouveau être observées avec un enrichissement relatif en *Firmicutes*, comparativement aux exacerbations de BPCO non éosinophiliques (18).

## Highlights

» In 10% to 30% of patients with stable COPD, there is a significant eosinophilic bronchial inflammation (eosinophilic COPD).

» The origin and function of bronchial eosinophils in COPD remain unknown at this time, but appear to be independent of an underlying asthmatic component.

» The presence of eosinophils in COPD seems to identify a population particularly at risk of exacerbation, and who could benefit from corticosteroids, including long-term inhaled corticosteroids.

## Keywords

COPD  
Eosinophils  
Induced sputum  
Exacerbation  
Corticosteroids

**Tableau.** Taux moyen des éosinophiles et neutrophiles dans les expectorations induites chez le sujet sain et dans l'asthme éosinophilique et la BPCO éosinophilique (définis dans l'asthme et la BPCO par un taux d'éosinophiles dans les expectorations induites à l'état stable > 3 %). Moyenne ± déviation standard (intervalle).

	Éosinophiles (%)	Neutrophiles (%)	Référence
Sujets sains	0,4 (0-2,2)	37,5 (0-77)	(3)
Asthme éosinophilique	18 (3-94)	33 (0-76)	(36)
BPCO éosinophilique	6,3 (3-15)	76,3 (65-89)	(8, 9)

Par ailleurs, il a été suggéré que la présence d'éosinophiles chez des patients atteints de BPCO à l'état stable pourrait être un indicateur d'un risque accru d'exacerbations modérées à sévères (8, 20, 21).

## Inflammation à éosinophiles et réponse aux corticostéroïdes

L'inflammation à éosinophiles étant connue pour être particulièrement sensible aux corticostéroïdes, et en analogie avec l'inflammation à éosinophiles rencontrée dans l'asthme, plusieurs équipes se sont intéressées à la réponse aux corticoïdes dans la BPCO éosinophilique.

### Éosinophiles dans les expectorations induites

Plusieurs études de faible effectif ont suggéré qu'une éosinophilie significative dans les expectorations induites pouvait prédire la réponse aux corticoïdes dans la BPCO.

Il a ainsi été montré qu'une cure courte de corticoïdes per os (prednisone 20 à 30 mg pendant 15 jours) a un effet bénéfique, mais modeste, sur la dyspnée, la qualité de vie et la fonction respiratoire (volume expiratoire maximal en une seconde [VEMS] post-bronchodilatation) [6, 7, 22]. Ces effets étaient parallèlement associés à une réduction de l'infiltration éosinophilique bronchique, et étaient positivement corrélés au taux d'éosinophiles initial (7).

Quant aux corticoïdes inhalés (CI), un traitement de 1 600 µg/j de budésonide pendant 4 semaines a montré chez 44 patients atteints de BPCO modérée à sévère avec éosinophilie > 3 % dans les expectorations induites, une amélioration de la dyspnée et très modestement de la fonction ventilatoire (9). Une autre étude (croisée en double aveugle versus placebo) sur 60 patients atteints de BPCO ayant reçu une administration de 800 µg/j de furoate de mométasone pendant 6 semaines a montré un effet sur le VEMS post-bronchodilatation dans un sous-groupe de patients ayant une éosinophilie à l'état basal dans les expectorations > 3,9 % (8).

Par ailleurs, parmi plusieurs facteurs, un taux élevé d'éosinophiles dans les expectorations induites a été suggéré comme étant un facteur de risque d'apparition d'exacerbation en cas de sevrage des corticoïdes inhalés dans une population de patients ayant une BPCO modérée (23). Enfin, certains travaux ont montré, par analogie avec les travaux dans l'asthme,

qu'on peut réduire le risque d'apparition d'exacerbation sévère dans la BPCO en maintenant le taux des éosinophiles dans les expectorations sous 3 % par titration des corticoïdes (inhalés et/ou systémiques) au long cours (20).

### Éosinophiles sanguins

L'évaluation de l'inflammation à éosinophiles au niveau des voies respiratoires est de réalisation difficile et nécessite un plateau technique spécialisé, contrairement à l'éosinophilie sanguine, qui est plus facilement accessible. Différentes équipes ont cherché à évaluer dans quelle mesure le taux sanguin d'éosinophiles pourrait prédire la réponse aux corticostéroïdes dans la BPCO.

Plusieurs études ont montré une meilleure efficacité de la corticothérapie par voie générale lors des exacerbations chez les patients porteurs d'une BPCO ayant un taux d'éosinophiles sanguins supérieur à 2 % (24, 25).

Par ailleurs, d'après des résultats d'analyses post hoc d'essais thérapeutiques industriels, les patients ayant une BPCO modérée à sévère sous traitement par CI et bêta-2 mimétiques inhalés de longue durée d'action (LABA) et ayant un taux sanguin d'éosinophiles > 2 % présentent significativement moins d'exacerbations sur 12 mois que ceux ayant un taux < 2 % lorsqu'ils sont comparés au groupe sous LABA seul (26-28). La présence d'une éosinophilie sanguine plus importante serait donc prédictive d'une meilleure réponse aux CI. Des résultats du même type émanent d'une analyse post hoc de l'étude WISDOM qui avait pour objectif de déterminer l'impact de l'arrêt progressif d'une corticothérapie inhalée chez des patients ayant une BPCO modérée à sévère, traités par une association d'un LABA et d'un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA) [29]. Cette analyse post hoc montre que les malades qui ont un taux initial d'éosinophiles sanguins plus élevé ont un taux d'exacerbation modéré à sévère plus élevé après l'arrêt des CI. Cependant comme les autres études, ces résultats sont issus d'une analyse qui n'a pas été planifiée au départ de l'étude (29). Une autre étude post hoc met en évidence un taux de déclin du VEMS sous CI moindre chez les patients ayant une éosinophilie sanguine > 2 % (30).

Enfin, la seule étude existante à ce jour ayant prévu dans le design initial l'analyse du taux des éosinophiles sanguins dans la survenue des exacerbations (étude FLAME étudiant l'efficacité d'un traitement

inhale associant LABA-LAMA versus LABA-CI sur le taux d'exacerbations dans la BPCO) n'a pas montré de lien entre le taux initial d'éosinophiles et le taux d'exacerbations (31).

## Risque de pneumopathie dans la BPCO éosinophilique

Quelques données provenant des mêmes études rétrospectives ayant fait le lien entre les taux d'éosinophiles et la réponse aux CI suggèrent également qu'un taux faible d'éosinophiles sanguins < 2 % était associé à un risque plus élevé d'incidence de pneumopathies, indépendant du traitement par CI (26). Ce risque avait tendance à être plus important chez les patients sous corticoïdes inhalés avec moins de 2 % d'éosinophiles sanguins (28).

## Discussion et perspectives

Prises dans leur ensemble, ces données consolident l'idée que les éosinophiles pourraient bien être un biomarqueur utile dans la prise en charge de la BPCO en identifiant une population particulière qui serait plus exposée à des exacerbations, chez laquelle les corticoïdes seraient plus bénéfiques.

Bien que les résultats les plus probants soient obtenus par la caractérisation des patients sur les expectorations induites, la tendance actuelle est de se fonder sur le taux sanguin d'éosinophiles, plus accessible que le taux bronchique, même si la relation entre éosinophilie sanguine et éosinophilie bronchique est faible dans la BPCO (15, 32). L'enjeu sera la définition d'une valeur seuil des éosinophiles sanguins permettant la meilleure discrimination de cette population. La valeur seuil identifiée dans la plupart des études rétrospectives pour définir le sous-groupe de patients à BPCO éosinophilique bénéficiant le plus d'un traitement par corticoïdes inhalés au long cours est de 2 %. Néanmoins, ce taux d'éosinophiles sanguins est habituellement considéré comme étant dans les limites de la normale, et, de plus, fluctue au-delà ou en dessous des 2 % chez plus de 50 % des patients au long cours (32). Ce seuil a également une mauvaise spécificité pour détecter une éosinophilie significative > 3 % dans les voies respiratoires (33).

Il serait probablement plus judicieux de tenir compte des taux absolus sanguins et non des pourcentages. Ainsi, S. Vedel-Krogh et al. ont montré, en utilisant un registre de la population générale de Copenhague suivie pendant plus de 3 ans, qu'un taux d'éosinophiles sanguins de plus de 340/mm<sup>3</sup> était associé à une augmentation du risque d'exacerbation sévère et modérée de BPCO (21). Un taux proche de 400 éosinophiles/mm<sup>3</sup> de sang a en effet une meilleure spécificité, proche de 92 %, pour détecter une éosinophilie bronchique (33). Ce seuil est également statistiquement plus significatif dans l'étude rétrospective WISDOM (29). Des études plus spécifiquement construites sont nécessaires pour conforter ces résultats.

Cet axe "quantitatif" ne doit pas masquer d'autres pistes de recherche sur l'inflammation à éosinophiles dans la BPCO avec notamment l'étude d'autres biomarqueurs liés à l'inflammation éosinophilique au niveau des voies respiratoires, tels que le monoxyde d'azote (NO) exhalé et des marqueurs d'activation de la voie Th2, comme la périostine. Parallèlement, les biothérapies par anticorps ciblant spécifiquement l'éosinophile (en bloquant l'IL-5) et développées dans l'asthme éosinophilique sont d'ores et déjà en cours d'évaluation dans la BPCO éosinophilique avec des premiers résultats pour l'instant mitigés (34, 35). Il est possible que l'éosinophile ait un rôle distinct dans la BPCO et dans l'asthme, et la caractérisation de son rôle et de sa fonction par des études futures sera fondamentale pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en jeu dans la BPCO et des opportunités thérapeutiques.

## Conclusion

Comme nous l'avons vu, l'éosinophile pourrait être un biomarqueur intéressant pour la prise en charge des patients à BPCO, en identifiant une population plus particulièrement à risque d'exacerbation, et qui pourrait bénéficier davantage d'un traitement par corticoïdes, notamment inhalés au long cours. Cependant, les études méritent d'être poursuivies car les résultats, certes encourageants, sont tirés d'études de faibles effectifs ou d'analyses post hoc, ce qui rend les conclusions encore fragiles à l'heure actuelle. ■

## Références bibliographiques

1. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006;24:147-74.
2. Barnig C, Alsaleh G, Jung N et al. Circulating Human Eosinophils Share a Similar Transcriptional Profile in Asthma and Other Hyper-eosinophilic Disorders. *PLoS One* 2015;10(11):e0141740.
3. Belda J, Leigh R, Parameswaran K et al. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):475-8.
4. Balzano G, Stefanelli F, Iorio C et al. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. Relationship with neutrophils and airway function. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1486-92.
5. Rutgers SR, Timens W, Kaufmann HF et al. Comparison of induced sputum with bronchial wash, broncho-alveolar lavage and bronchial biopsies in COPD. *Eur Respir J* 2000;15(1):109-15.
6. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1511-7.
7. Brightling CE, Monteiro W, Ward R et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356(9240):1480-5.
8. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(3):193-8.
9. Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 2006;27(5):964-71.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques (suite p. 313)

10. Eltboli O, Brightling CE. Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2013;7(1):33-42.
11. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM et al. Dissociation of lung function and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(5):499-504.
12. Byers DE, Alexander-Brett J, Patel AC et al. Long-term IL-33-producing epithelial progenitor cells in chronic obstructive lung disease. *J Clin Invest* 2013;123(9):3967-82.
13. Eltboli O, Bafadhel M, Hollins F et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm Med* 2014;14:112.
14. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(4):438-45.
15. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(6):662-71.
16. Bathoorn E, Kerstjens H, Postma D et al. Airways inflammation and treatment during acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3(2):217-29.
17. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(6 Pt 1):1646-52.
18. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2016;47(4):1082-92.
19. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1114-21.
20. Siva R, Green RH, Brightling CE et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;29(5):906-13.
21. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P et al. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(9):965-74.
22. Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H et al. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 1999;115(3):697-702.
23. Liesker JJ, Bathoorn E, Postma DS et al. Sputum inflammation predicts exacerbations after cessation of inhaled corticosteroids in COPD. *Respir Med* 2011;105(12):1853-60.
24. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(1):48-55.
25. Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC et al. Blood Eosinophils and Outcomes in Severe Hospitalized Exacerbations of COPD. *Chest* 2016;150(2):320-8.
26. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3(6):435-42.
27. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(4):523-5.
28. Pavord ID, Lettis S, Locantore N et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016;71(2):118-25.
29. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016;4(5):390-8.
30. Barnes NC, Sharma R, Lettis S et al. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 2016;47(5):1374-82.
31. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374(23):2222-34.
32. Singh D, Kolsum U, Brightling CE et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2014;44(6):1697-700.
33. Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1495-504.
34. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA Jr et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014;2(11):891-901.
35. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017;266(17):1613-29.
36. Schleich FN, Manise M, Sele J et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med* 2013;13:11.